

POTENCIAIS RISCOS E BENEFÍCIOS DO USO DO LÍLIO NO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR (TAB): UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Letícia Hannah de Souza Estanislau¹
Luiza Nunes Caraciola²
Thabata Roberto Alonso³
Flávia Ismael⁴

RESUMO: O lítio é um metal alcalino utilizado no tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), com destaque pela sua eficácia na estabilização do humor, prevenção de episódios maníacos e depressivos e na redução do risco de suicídio. Embora eficaz, seu uso está associado a um estreito índice terapêutico, o que exige monitoramento rigoroso devido aos potenciais efeitos adversos, como toxicidade e danos a órgãos como os rins e a tireoide. Estudos mostram que o lítio apresenta um efeito neuroprotetor, inibindo enzimas relacionadas à inflamação e apoptose celular. No entanto, efeitos colaterais como confusão, ataxia, arritmias e diabetes insipidus são preocupantes, especialmente em doses elevadas e em pacientes com condições pré-existentes, como doenças renais. A pesquisa também destaca a importância de um manejo cuidadoso do tratamento, considerando interações medicamentosas com fármacos como haloperidol, carbamazepina e clozapina, que podem aumentar os riscos de complicações. A evolução de projetos como o R-LiNK, que combina biomarcadores para prever a resposta ao lítio, oferece novas perspectivas para otimizar seu uso. Apesar das dificuldades associadas à sua administração, o lítio continua sendo uma opção valiosa no tratamento do TAB, necessitando de um acompanhamento multidisciplinar para garantir a segurança e eficácia do paciente. Estudos futuros devem continuar a explorar maneiras de minimizar os efeitos adversos e otimizar a resposta terapêutica ao lítio.

PALAVRAS-CHAVE: lítio; transtorno afetivo bipolar; toxicidade; tratamento; efeitos adversos.

ABSTRACT: Lithium is an alkali metal used in the treatment of Bipolar Affective Disorder (BAD), noted for its effectiveness in mood stabilization, prevention of manic and depressive episodes, and reduction of suicide risk. Despite its efficacy, its use is associated with a narrow therapeutic index, requiring rigorous monitoring due to potential adverse effects, such as toxicity and damage to organs like the kidneys and thyroid. Studies indicate that lithium exhibits neuroprotective effects by inhibiting enzymes related to inflammation and cellular apoptosis. However, side effects such as confusion, ataxia, arrhythmias, and diabetes insipidus are concerning, especially at higher doses and in patients with pre-existing conditions, such as renal diseases. Research also underscores the importance of careful treatment management, considering drug interactions with medications such as haloperidol, carbamazepine, and clozapine, which may increase the risk of complications. Advances in initiatives like R-LiNK, which integrates biomarkers to predict lithium response, offer new perspectives for optimizing its use. Despite the challenges associated with its administration, lithium remains a valuable option for treating BAD, requiring a multidisciplinary approach to ensure patient safety and efficacy. Future studies should continue exploring ways to minimize adverse effects and enhance the therapeutic response to lithium.

KEY WORDS: lithium; bipolar affective disorder; toxicity; treatment; adverse effects.

¹Graduando em Medicina. Universidade Municipal de São Caetano do Sul. E-mail: leticia.estanislau@uscsonline.com.br

²Graduanda em Medicina. Universidade Municipal de São Caetano do Sul. E-mail: luiza.caraciola@uscsonline.com.br

³Graduanda em Medicina. Universidade Municipal de São Caetano do Sul. E-mail: thabata.alonso@uscsonline.com.br

⁴Médica Psiquiatra Doutora em Ciências (pHD). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Universidade Municipal de São Caetano. E-mail: flavia.pinto@online.uscs.edu.br

INTRODUÇÃO

Lítio (do grego “*lithos*”, que significa pedra) é um metal alcalino do segundo período, pertence a família do sódio e do potássio, sendo um elemento utilizado tanto na indústria de manufatura como na medicina. A história conta que o uso do Lítio na medicina começou com o estudo de alcalóides para gota. (Malhi, 2017). Em 1817, esse mineral teria sido isolado de uma pedra, chamada petalita e foi cunhado de Lítio por Johann August Arfwedson e Jöns Jakob Berzelius. O lítio acabou se popularizando devido seu fácil acesso e se espalhou na indústria sendo encontrado em tônicos para gota, em soda e até em cervejas. Porém, logo houveram os primeiros casos de intoxicação pelo elemento justamente porque o lítio apresenta índice terapêutico estreito, próximo a faixa de toxicidade. Apesar dos casos de intoxicação, o lítio começou a ser utilizado pela psiquiatria, devido à hipótese de que alguns transtornos mentais eram causados pelos elevados níveis de uratos, sendo nomeado de “gota que afeta a cabeça”. Porém, sua validação na psiquiatria se deu após ser postulado para o tratamento na epilepsia como mais sedativo e hipnótico de todos os brometos. (Malhi, 2017; López-Muñoz, 2018; McKnight, *et al* 2019).

Ao longo dos anos, o Dr. John F. Cade - um psiquiatra australiano e autor-marco da psicofarmacologia, observou que pacientes com doenças endócrinas da tireóide apresentavam a clínica semelhante à de doenças maniaco-depressivas. Com isso o psiquiatra fez uma série de investigação na urina de diversos animais, até constatar que a dosagem de sais de lítio poderia trazer grande eficácia em tratamentos de maníacos em poucos dias, porém afetando a função da tireoide. Em seu próprio artigo para o Jornal Médico da Austrália, o “*Lithium salts in the treatment of psychotic excitement*”, Cade ressalta os benefícios, os efeitos colaterais e a alta taxa de intoxicação por lítio. (López-Muñoz, 2018). Durante a segunda metade da década de 60, foram estudados os efeitos profiláticos do lítio para episódios maníacos.

O psiquiatra Mogens Schou, apontou em seu estudo com oitenta e oito pacientes que os sais de lítio podem reduzir o número de episódios maníacos bem como sua duração, além de distanciar o período entre os episódios e suas recaídas, resultando assim em hospitalizações mais curtas e menos graves. Por outro lado, no mesmo período, a revista *The Lancet* publicou um artigo

intitulado “Prophylactic lithium: another therapeutic myth? an examination of the evidence to date”, que questionava a eficácia profilática do lítio. O estudo apontava falhas nos critérios de seleção de pacientes, alegando que estes não eram rigorosos. Além disso, destacava que os resultados estavam sujeitos a avaliações defeituosas e viés do observador. O artigo também trouxe um estudo independente que sugeria outras drogas psicotrópicas com efeito igual ao lítio na profilaxia maníaco-depressiva (López-Muñoz, 2018). Pouco tempo depois, em 1981, o pesquisador De Montigny publicou o artigo “Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders”, no qual descreveu o efeito terapêutico positivo em casos de depressão resistente ao tratamento, após adição de lítio no tratamento de medicamentos antidepressivos. O efeito potencializador do lítio mostrou excelentes resultados em conjunto com antidepressivos da família dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), como fluoxetina, e antidepressivos tricíclicos como é o caso da imipramina (López-Muñoz, 2018). Essas descobertas foram a base para o uso do lítio na psiquiatria moderna, especialmente no tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB). No entanto, devido ao seu estreito índice terapêutico, à necessidade de monitoramento cuidadoso e frequentes casos de toxicidade dentro da faixa de normalidade do lítio, o seu uso desde a sua descoberta suscita debates sobre segurança e eficácia a longo prazo. (McKnight, *et al.* 2019).

1. DESENVOLVIMENTO

1.1. Pergunta-Problema e Objetivos

Com o uso contínuo do lítio no manejo do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), surgem questionamentos sobre sua eficácia terapêutica em relação ao índice terapêutico e perfil de toxicidade. Embora seja extremamente reconhecido como um marco no tratamento do TAB, desafios relacionados ao seu uso seguro tem despertado interesse na literatura médica. Neste contexto, formula-se a seguinte questão norteadora: o lítio permanece como o tratamento mais eficaz para o transtorno bipolar, considerando seu índice terapêutico e perfil de toxicidade?

A pesquisa teve como objetivo principal construir uma revisão integrativa da literatura sobre o uso do lítio enquanto principal medicamento no tratamento do TAB, analisando seus riscos e benefícios.

Buscou-se também evidenciar os benefícios do lítio no manejo do transtorno, levantar informações sobre seu uso seguro e racional, e reunir dados relevantes sobre a toxicidade do carbonato de lítio. De forma secundária, o estudo contextualizou as práticas clínicas e terapêuticas relacionadas ao lítio, discutindo como suas características únicas influenciam a adesão ao tratamento e a gestão de efeitos adversos. A proposta de análise busca contribuir para um entendimento mais aprofundado sobre o papel do lítio na psiquiatria contemporânea.

1.2 Justificativa e Relevância

As relações sociais contemporâneas exigem do homem uma rápida resposta às mudanças e a forma de vida do homem moderno transformada pela exposição ao estresse contínuo está diretamente relacionada ao afloramento de transtornos psiquiátricos como a ansiedade, depressão e transtorno afetivo bipolar, que quando não tratados de forma adequada podem culminar em suicídio. No Brasil, o Ministério da Saúde registrou um aumento de 43% de casos de suicídio nos últimos anos. A OMS aponta que 1 em cada 100 mortes é causada pelo auto-extermínio. Dessa forma, a pesquisa se justifica pela relevância do tema no âmbito das ciências médicas e sociais, visto que o uso de carbonato de lítio é utilizado tradicionalmente para o tratamento dos sintomas relacionados ao transtorno bipolar e de depressão. Entretanto, a medicação é considerada órfã do ponto de vista industrial, visto que poucos medicamentos apresentam uma farmacodinâmica com capacidade de estabilizar os níveis humorais. Contudo, a janela terapêutica apresenta um baixo limiar, o que está associado ao risco de toxicidade aumentado, tornando sua utilização bastante restrita, mas não menos importante para determinadas desordens psíquicas. Diante da relevância histórica e terapêutica desse elemento, o presente trabalho se propõe a trazer reflexões acerca do uso do lítio enquanto tratamento medicamentoso para o Transtorno Afetivo Bipolar, com ênfase em seus benefícios profiláticos e terapêuticos, bem como toxicidade e efeitos adversos, tanto agudos quanto crônicos. Além disso, esta revisão integrativa busca comparar a eficácia do lítio com outros tratamentos medicamentosos para Transtorno Afetivo Bipolar.

1.3 Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura a partir do levantamento realizado sobre o uso do medicamento lítio. Para a elaboração do presente estudo as seguintes etapas foram percorridas: formulação da questão norteadora, seleção dos descritores, determinação dos critérios de inclusão e exclusão, análise dos dados encontrados, discussão dos resultados e apresentação da revisão.

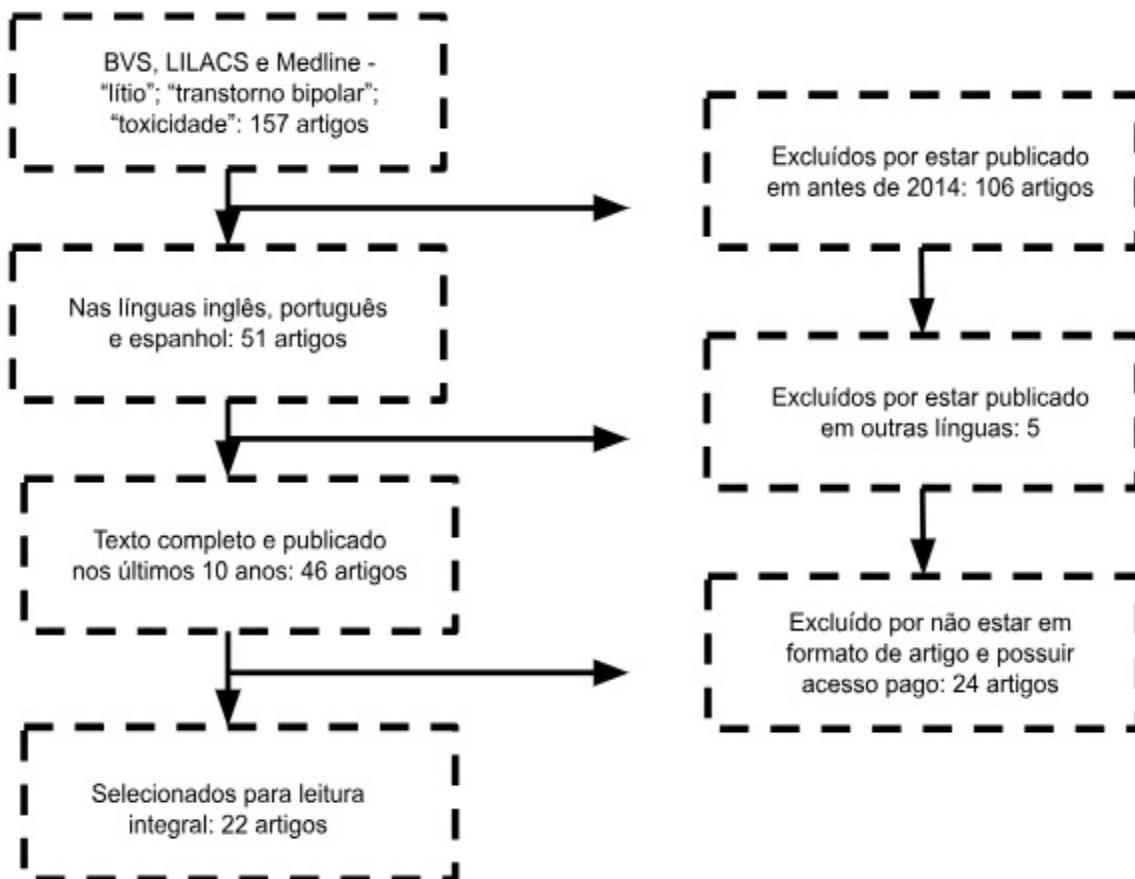
A pesquisa foi realizada no período de julho a dezembro de 2024, para tanto, após a formulação da pergunta norteadora, foram eleitos os seguintes descritores selecionados a partir da DecS/Mesh Terms: “carbonato de lítio”, “transtorno bipolar” e “toxicidade”. Foram incluídos artigos publicados nos anos de 2014 a 2024, nas línguas português, inglês e espanhol, de acesso aberto ao público, na modalidade de texto completo e cuja temática estivesse em acordo com os descritores propostos. Foram excluídos da pesquisa editoriais de revista, capítulos de livros, anais de eventos e outros documentos que não estivessem em acordo com a formatação de artigos científicos, artigos duplicados, publicados anteriormente ao ano de 2014, em outros idiomas e cujo acesso para leitura do texto integral fosse pago também foram excluídos da pesquisa. A busca do referencial teórico foi realizada nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Lilacs e MEDLINE (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica). Para a compilação dos dados encontrados foi elaborado um quadro que evidenciava os itens: título do artigo, autor e ano de publicação, revista e tipo de estudo.

1.4 Resultados e Discussão

Após a busca avançada utilizando os descritores “lítio”, “transtorno bipolar” e “toxicidade”, foram encontrados 157 artigos na BVS. Destes, 144 estavam vinculados à Medline e 5 estavam vinculados à Lilacs, 1 estava na base de dados da CUMED, 6 estavam alocados na IBCS e 1 pertencia à plataforma Coleciona SUS. Destes, os que estavam em acordo com os critérios de exclusão foram 134 artigos que estavam em inglês, 7 em espanhol e 6 em português. Foram encontrados 6 artigos em alemão, 2 em francês, 2 em polonês, 1 em sueco e 1 em japonês que não foram contemplados para leitura integral.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram elencados 51 artigos nas línguas português, inglês e espanhol para a leitura. Destes, somente 80 estavam na marcação de texto completo. Após selecionar o ano de publicação dos últimos 10 anos, restaram 46 artigos. Foram excluídos por não estar em formato de artigo um total de 4 textos editoriais e foram excluídos por não apresentar acesso gratuito ao texto integral um total de 20 artigos, levando a um resultado de 22 artigos selecionados para leitura integral, conforme elucidado na figura 1.

Figura 1: Fluxograma de obtenção dos resultados encontrados



Fonte: Autoria própria

Foram selecionados 22 artigos para a leitura integral, considerando a temática do uso seguro e racional do medicamento lítio no transtorno afetivo bipolar e sua potencial toxicidade. Os artigos foram organizados no quadro 1, separados pelo título, o autor, a revista, o ano de publicação e o tipo de estudo realizado.

Quadro 1: Artigos selecionados para leitura integral

Título	Autor e Ano	Revista	Tipo de Estudo
<i>Alcohol Withdrawal and Lithium Toxicity: A Novel Psychiatric Mannequin-Based Simulation Case for Medical Students.</i>	Bhalla <i>et al.</i> , 2017	<i>MedEdPortal</i>	Estudo de coorte
<i>Lithium: past, present, and future.</i>	Cousin <i>et al.</i> , 2019	<i>The Lancet</i>	Artigo de opinião
<i>Is There Justification to Treat Neurodegenerative Disorders by Repurposing Drugs? The Case of Alzheimer's Disease, Lithium, and Autophagy.</i>	Damri <i>et al.</i> , 2021	<i>International Journal of Molecular Sciences</i>	Revisão de literatura
<i>Trans-fat supplementation over two generations of rats exacerbates behavioral and biochemical damages in a model of mania: Co-treatment with lithium.</i>	Dias <i>et al.</i> , 2015.	<i>Life Sciences</i>	Estudo experimental
<i>Pregnancy Outcome Following In Utero Exposure to Lithium: A Prospective, Comparative, Observational Study.</i>	Diav-Citrin <i>et al.</i> , 2014	<i>American Journal of Psychiatry</i>	Estudo prospectivo
<i>Identificação dos potenciais riscos de reações adversas Ao carbonato de lítio em um Hospital público de minas gerais.</i>	Ferreira <i>et al.</i> , 2014	<i>Revista de Saúde Pública do SUS/MG</i>	Estudo retrospectivo
<i>Improving the Diagnosis and Treatment of Pediatric Bipolar Disorder.</i>	Findling <i>et al.</i> , 2018	<i>Journal of Clinical Psychiatry</i>	Revisão de literatura
<i>Do not treat the numbers: lithium toxicity.</i>	Foulser <i>et al.</i> , 2017	<i>BMJ Case Reports</i>	Relato de caso
<i>Adverse Renal, Endocrine, Hepatic, and Metabolic Events during Maintenance Mood Stabilizer Treatment for Bipolar Disorder: A Population-Based Cohort Study.</i>	Hayes <i>et al.</i> , 2016	<i>PLOS Medicine</i>	Estudo de coorte
<i>Triamterene in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: a case Report.</i>	Inoue <i>et al.</i> , 2021	<i>CEN Case Reports</i>	Relato de caso
<i>Differential acute impact of therapeutically effective and overdose concentrations of lithium on human neuronal single cell and network function.</i>	Iszak <i>et al.</i> , 2021	<i>Translational Psychiatry</i>	Estudo experimental

<i>Acute renal and neurotoxicity in older lithium users: How can we manage and prevent these events in patients with late-life mood disorders?</i>	Laliberté <i>et al.</i> , 2015	<i>Journal of Psychiatry & Neuroscience</i>	Relato de caso
<i>Preliminary results from the Australian Genetics of Bipolar Disorder Study: A nation-wide cohort.</i>	Lind <i>et al.</i> , 2023	<i>Australian & New Zealand Journal of Psychiatry</i>	Estudo de coorte
<i>Encefalopatía posterior reversible: una complicación de la intoxicación por litio.</i>	Martínez <i>et al.</i> , 2023	Revista de Toxicología	Relato de caso
<i>Hypertensive bipolar: chronic lithium toxicity in patients taking ACE inhibitor.</i>	Masiran <i>et al.</i> , 2017	<i>BMJ Case Report</i>	Relato de caso
<i>Chronic lithium treatment ameliorates ketamine induced mania-like behavior via the PI3K-AKT signaling pathway.</i>	Ni <i>et al.</i> , 2022	<i>Zoological Research</i>	Estudo experimental
<i>Why lithium should be used in patients with bipolar disorder? A scoping review and an expert opinion paper.</i>	Sampogna <i>et al.</i> , 2023	<i>Expert Review of Neurotherapeutics</i>	Revisão de literatura
<i>Lithium neurotoxicity presenting as dementia with therapeutic serum lithium levels.</i>	Soni, 2018.	<i>BMJ Case Report</i>	Relato de caso
<i>Lithium neurotoxicity with electroencephalogram Changes.</i>	Tan <i>et al.</i> , 2021	<i>BMJ Case Report</i>	Relato de caso
<i>Analysis of adverse drug events in patients with bipolar disorders using the Japanese Adverse Drug Event Report database.</i>	Uwai <i>et al.</i> , 2022.	<i>Pharmazie</i>	Estudo retrospectivo
<i>Lithium and Tamoxifen Modulate Behavior and Protein Kinase C Activity in the Animal Model of Mania Induced by Ouabain.</i>	Valvassori <i>et al.</i> , 2017.	<i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i>	Estudo experimental
<i>Global Research Trends in Lithium Toxicity from 1913 to 2015: A Bibliometric Analysis.</i>	Zyoud <i>et al.</i> , 2017.	<i>Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology</i>	Revisão de literatura

Fonte: Os autores.

Ao todo, foram obtidos 13,6% de publicações na modalidade estudo de coorte, 18,1% de revisão de literatura e o mesmo dado foi encontrado para estudo experimental, 4,5% era artigo de opinião e o mesmo dado foi encontrado para estudo prospectivo, 31,8% dos artigos encontrados eram relato de caso, 9% dos resultados encontrados eram estudo retrospectivo.

Benefícios e Profilaxia do uso de Lítio

Cousin (2019) aborda o uso do sal de lítio em diferentes papéis ao longo da história, ora como agente protagonista no tratamento de diversas doenças, ora como vilão devido a sua comprovada toxicidade.

O autor destaca controvérsias no uso do medicamento, sobretudo pela necessidade de individualização do tratamento em pacientes psiquiátricos. Embora mais indicado para transtorno bipolar tipo I, sua indicação pode variar de acordo com o caso. O escritor também ressalta que, devido a variável resposta do lítio como profilático, são necessários estudos para identificar possíveis beneficiários com esse tratamento preventivo. Cousin destaca a ambição do projeto R-LiNK, que combina biomarcadores clínicos e multimodais para prever quais pacientes com transtorno bipolar são mais elegíveis para tratamento de longo prazo com lítio, considerando a resposta, segurança, tolerabilidade e enfatizando a utilização do lítio como prevenção do suicídio em pacientes com transtorno bipolar tipo I. Relacionado a isso, Sampogna *et al.* (2022) considerou o lítio como tratamento eficaz para a depressão unipolar recorrente, ajudando a manejar impulsividade e comportamentos agressivos e suicidas. Ademais, o autor destacou o lítio como preventivo de comportamentos suicidas em transtorno bipolares e depressivo maiores, além de suas propriedades neuroprotetoras para distúrbios neurodegenerativos.

Assim como Sampogna, Damri *et al.* (2021) aponta o lítio com propriedades neuroprotetoras para distúrbios neurodegenerativos. O autor evidenciou em seu estudo o efeito neuroprotetor do lítio através da inibição das enzimas GSK-3 alfa e beta e a IMPase, dificultando o desenvolvimento da cascata de inflamação e da apoptose celular. Por este motivo, o lítio pode ser utilizado em doenças como Alzheimer, doença de Huntington e outras doenças neurodegenerativas, além do tratamento do transtorno bipolar. Contudo, para este último, a dose terapêutica se aproxima da dose tóxica, sendo necessário monitorar a toxicidade do lítio. Confusão, ataxia, desconforto gastrointestinal, redução da síntese de hormônios tireoidianos, arritmias e desenvolvimento de diabetes insipidus de origem nefrogênica são alguns dos problemas clássicos causados pela toxicidade do lítio. Além disso, conforme mencionado, a ação neuroprotetora do lítio relacionada a prevenção de doenças degenerativas e transtornos psiquiátricos também foi observada por Dias *et al.* (2015) em seu estudo experimental de suplementação de gordura trans em camundongos.

Esse estudo possuía a hipótese de que o consumo prolongado desses lipídios nos primeiros anos de vida pode aumentar a vulnerabilidade ao desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos.

No trabalho, o lítio apresentou uma ação de proteção contra danos oxidativos por possivelmente atuar diretamente na cascata de ácido araquidônico. Dessa forma, a ação do lítio em processos cognitivos e de reconsolidação da memória ainda permanece controversa. De igual modo, Valvassori *et al* (2017), em seu estudo experimental, observou que tratamentos com o lítio preveniram comportamentos do tipo maníaco e protegem o cérebro contra alterações na via de sinalização da PKC, que está relacionada com o comportamento maníaco.

Índice Terapêutico do Lítio e Toxicidade

Sampogna *et al.* (2022), destacou em seu estudo que embora o lítio seja considerado uma “droga esquecida” devido aos seus conhecidos efeitos colaterais e toxicidade, essa tendência se deve, em parte, à dificuldade do manejo da droga no decorrer do tratamento. Ele ressalta a importância de métodos quantitativos confiáveis para monitorar a concentração sérica de lítio, essencial para manter seu estreito índice terapêutico. Além disso, Sampogna afirma que os efeitos colaterais são facilmente controláveis e que muitos pacientes permanecem em baixas dosagens de lítio por décadas.

Em contrapartida, Foulser *et al.* (2017) realiza um relato do caso de um homem de 62 anos com transtorno bipolar, em tratamento com lítio anteriormente estável por duas décadas. O paciente apresentou uma recaída maníaca e sinais de toxicidade por lítio com níveis séricos dentro da normalidade. O autor ressalta que nem sempre pacientes em um quadro de toxicidade irão apresentar níveis séricos de lítio aumentados. A explicação se deve ao fato de que o lítio, principalmente se utilizado em dosagens mais altas e de forma crônica, se acumulará nos tecidos do organismo gradualmente, como por exemplo no sistema nervoso central, podendo causar convulsões, coma e efeitos neurológicos permanentes, como demência. Foulser destaca que pacientes com doença renal crônica e pacientes idosos, principalmente com uso de medicamentos que aumentam o nível sérico de lítio, devem ter, como o alvo, o nível de lítio sérico abaixo da terapêutica para evitar toxicidade.

Soni (2018) relatou um caso semelhante envolvendo uma paciente, mulher de 50 anos com deficiência intelectual moderada e transtorno bipolar, que estava em tratamento com lítio há 25 anos.

A paciente desenvolveu doença renal e hipotireoidismo como efeitos colaterais da terapia prolongada com lítio. Além disso, ela apresentou quadro de demência e neurotoxicidade que não foi diagnosticado por 18 meses, devido aos níveis séricos de lítio permanecerem normais e a neurotoxicidade só foi identificada após a redução da dosagem do medicamento. Ademais, Findling e Chang (2018), em sua revisão de literatura, descrevem que, nas últimas duas décadas, houve um aumento no diagnóstico do transtorno bipolar pediátrico em crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade. Esse diagnóstico está associado a um curso mais grave da doença, maior resistência ao tratamento, maior risco de abuso de substâncias e suicídio, além de piores resultados psicossociais. Por isso, o estudo evidencia a importância de um diagnóstico correto e de um tratamento que considere a tolerabilidade, a segurança, a eficácia e o risco de efeitos adversos, além do monitoramento durante todo o curso do tratamento.

Efeitos Adversos do uso Agudo e Crônico de Lítio

Zyoud *et al* (2017) em sua revisão de literatura, assim como Soni *et al* (2019) e Foulser *et al.* (2017), identificou a ocorrência de efeitos adversos em decorrência da utilização do lítio. Os principais a serem destacados são: ganho de peso, tremor, poliúria e comprometimento cognitivo. Outras complicações de longo prazo incluem hipotireoidismo, diabetes insípido e insuficiência renal. O autor destaca a correlação dos eventos adversos com a dose e as concentrações do fármaco e por essa razão, algumas pessoas podem apresentar uma toxicidade tardia, devido principalmente ao tempo necessário para o acúmulo do fármaco nos tecidos. Lind *et al.* (2023) em seu estudo de coorte destacou altas taxas de comorbidades e reações adversas a medicamentos em pacientes com transtorno bipolar. No estudo, o lítio foi apontado pelos pacientes como medicamento com maior número de reações adversas, no entanto apenas um terço dos usuários pararam de utilizá-lo devido a este motivo. Cerca de 84,1% pacientes relataram que, embora existam os efeitos adversos, a medicação apresentou bons resultados. De igual

modo, Hayes *et al.* (2016) teve como objetivo de seu estudo de coorte determinar as taxas de eventos adversos durante o tratamento no transtorno bipolar com o uso de lítio, valproato, olanzapina e quetiapina.

O estudo destacou que em comparação aos outros estabilizadores de humor, os pacientes em uso de lítio apresentaram taxas mais altas de doenças renais crônicas no estágio três ou mais grave, além de problemas endócrinos. Semelhante caso também foi relatado por Tan *et al.* (2021) envolvendo uma mulher de 46 anos com transtorno bipolar que deu entrada em um serviço médico após comportamento alterado por duas semanas, depois de ter ingerido um frasco inteiro de comprimidos de lítio, caracterizando intoxicação aguda por lítio. Durante a internação, um exame de eletroencefalograma (EEG) revelou atividade de onda Theta difusa assíncrona de alta amplitude. Apesar da interrupção da medicação e da hidratação, a paciente não apresentou melhora significativa. Foi necessária hemodiálise de mais de quatro horas, que resultou em uma melhora do estado de consciência e dos tremores, além de uma redução dos níveis séricos de lítio para menos de 0,1 mmol/L. O EEG realizado após a diálise também demonstrou melhora da atividade elétrica. Este estudo demonstrou que o EEG pode ser uma ferramenta útil para fornecer evidências de suporte no diagnóstico e tratamento da neurotoxicidade. Iszak *et al.* (2021) em seu estudo experimental buscou entender como o lítio influencia diretamente na função neuronal humana após atravessar a barreira hematoencefálica e chegar ao parênquima cerebral. O estudo destacou diferentes padrões de atividade da rede neuronal em concentrações terapêuticas e de overdose de lítio, ao aplicar a tecnologia de microeletrodos (MEA) com neurônios corticais iPSC humanos para avaliar a função da rede neuronal humana. Essas tecnologias são consideradas chips de sensores neuronais humanos, auxiliando na captação de informações importantes a cerca das funções neuronais, tanto fisiológicas como patológicas. Demonstrando assim, que em concentrações terapêuticas do lítio a excitabilidade neuronal é aumentada, enquanto em concentrações de overdose de lítio aumenta a razão excitatória para inibitória. Completando essa ideia de toxicidade por superdosagem, Zyoud *et al.* (2017) em sua revisão da literatura observou que a toxicidade por lítio em casos de overdose é menor em pacientes sem uso prévio de lítio, em comparação com aqueles que fazem uso

crônico. Isso ocorre porque, em pacientes sem uso prévio, as altas concentrações iniciais se dissipam rapidamente devido à diluição em um grande volume de fluido extracelular.

Assim como Damri, Inoue *et al.* (2020) também observou uma conexão com a diabetes insipidus nefrogênica induzida por lítio (NDI), em seu relato de caso. No estudo, ele descreve o caso de uma mulher de 81 anos com transtorno bipolar e sem histórico prévio de diabetes insípido. A paciente estava em tratamento com lítio há três décadas e foi diagnosticada após hospitalização devido a um distúrbio de consciência e tremor no membro superior direito. O lítio, ao entrar nas células principais do ducto coletor, causa nos ductos coletores e dos túbulos distais uma incapacidade de responder à vasopressina, resultando na NDI caracterizada pela incapacidade de concentrar a urina, dessa forma, pacientes com NDI são mais propensos à toxicidade pelo lítio. Martínez e Mejía (2023), em seu relato de caso, descreveram uma paciente de 55 anos com transtorno afetivo bipolar, que após três dias do aumento da dose de lítio, apresentou um quadro de encefalopatia posterior reversível (PRES), levando ao seu falecimento após treze dias de internação devido à falha multiorgânica. A encefalopatia posterior reversível é uma síndrome clínica associada a déficits neurológicos focais e ao achado radiológico que apresenta edema cerebral. No estudo, os autores apontam o lítio como uma possível causa da PRES devido à alteração da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), sugerindo-o causa provável.

Diav-Citrin *et al.* (2014) realizou um estudo prospectivo observacional referente a gestantes com transtorno bipolar que utilizaram o lítio durante o primeiro trimestre. O estudo evidenciou um aumento na probabilidade de anomalias cardiovasculares e um possível crescimento no número de abortos espontâneos. No entanto, devido ao alto risco de recidiva de episódios da doença em mulheres que descontinuam o tratamento, torna a decisão de usar o lítio ser individualizada, sendo importante considerar que outros estabilizadores de humor, como o ácido valproico e a carbamazepina, são teratogênicos.

Interações Medicamentosas

Concernente, Uwai e Nabekura (2022) em um estudo retrospectivo

sobre eventos adversos a medicamentos em pacientes com transtorno bipolar, observaram que o uso de carbonato de lítio estava associado a um aumento dos riscos de rash, interações medicamentosas e doenças tubulointersticiais.

Ferreira *et al.* (2014), em seu estudo retrospectivo, também identificou potenciais riscos do lítio relacionados a efeitos adversos por interações medicamentosas com fármacos, como haloperidol, carbamazepina, captopril, hidroclorotiazida, clozapina e risperidona. Os principais efeitos adversos identificados foram sonolência, tontura seguida de cefaléia e poliúria. O estudo evidenciou que a litemia é dose-dependente e que a monitorização das potenciais interações diminui os riscos de complicações, aumentando a adesão ao tratamento e a qualidade de vida do paciente. Esse caso de interação medicamentosa foi também estudado por Laliberté *et al.* (2015) em seu relato sobre um paciente de 72 anos com Transtorno Afetivo Bipolar, estabilizado por mais de duas décadas com o uso de lítio. O paciente apresentou marcha instável após iniciar o tratamento com hidroclorotiazida para sua hipertensão.

Ni *et al* (2022) evidenciou em seu estudo experimental que a exposição crônica ao lítio atenua o estado de mania induzida pela cetamina, através da via de sinalização PI3K-AKT. A cetamina é um indutor anestésico e recentemente foi associado a um aumento do risco de mania, mesmo em pacientes sem histórico psiquiátrico. Masiran e Aziz (2017), em seu relato de caso, também evidenciaram essa relação entre o uso do lítio e doenças renais. Eles descreveram uma paciente com transtorno bipolar, tratada com lítio e haloperidol por duas décadas, que desenvolveu uma insuficiência renal aguda como resultado da toxicidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da revisão integrativa da literatura realizada, ficou evidente que o lítio, apesar de ser uma medicação consolidada no manejo do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), apresenta um perfil complexo que requer cuidadosa individualização no tratamento. Os benefícios do lítio são evidentes em termos de estabilização do humor, prevenção de episódios maníacos e depressivos, além de sua ação neuroprotetora e eficácia na prevenção de suicídio em pacientes com TAB. No entanto, o potencial tóxico do lítio, associado ao seu

estreito índice terapêutico, reforça o monitoramento rigoroso de sua dosagem e dos níveis séricos. A toxicidade do lítio, com efeitos adversos agudos e crônicos, como disfunções renais e tireoidianas, comprometem o uso prolongado, especialmente em pacientes idosos e com comorbidades.

Além disso, a interação medicamentosa deve ser uma preocupação constante, uma vez que pode potencializar os efeitos associados ao uso crônico. Portanto, o uso seguro e racional do lítio não depende apenas do conhecimento de seus benefícios terapêuticos, mas deriva também da habilidade em conhecer e mitigar seus riscos, o que ressalta a importância de um manejo multidisciplinar e personalizado do tratamento. A evolução de novas abordagens, como o projeto R-LiNK, que combina biomarcadores para prever a resposta e segurança ao lítio, oferece uma perspectiva promissora para o futuro do tratamento do TAB, otimizando a eficácia e minimizando os efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

BHALLA, I. P.; WILKINS, K. M.; MOADEL, T.; WONG, A. H.; TREVISAN, L. A.; FUEHRLEIN, B. **Alcohol Withdrawal and Lithium Toxicity: A Novel Psychiatric Mannequin-Based Simulation Case for Medical Students.** MedEdPORTAL, v. 13:10649, p. 1-5, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.15766/mep_2374-8265.10649>;

COUSINS, D. A.; SQUARCINA, L.; BOUMEZBEUR, F.; YOUNG, A. H.; BELLIVIER, F. **Lithium: past, present, and future.** The Lancet: Psychiatry, v. 7, 2020. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30365-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30365-7)>;

DAMRI, O.; SHEMSH, N.; AGA M, G. **Is There Justification to Treat Neurodegenerative Disorders by Repurposing Drugs? The Case of Alzheimer's Disease, Lithium, and Autophagy.** Int. Journal of Molecular Science, v.22, n. 189, p. 2-17, 2021. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.3390/ijms22010189>>;

DIAS, V. T.; TREVIZOL, F.; ROVERSI, K.; KUHN, F. T.; PASE, C. S.; BARCELOS, R. C. S.; EMANUELLI, T.; BURGER, M. E. **Trans-fat supplementation over two generations of rats exacerbates behavioral and biochemical damages in a model of mania: Co-treatment with lithium.** Life Sciences, v. 132, p. 6-12, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.04.013>>;

DIAB-CITRIN, O.; SHECHTMAN, S.; TAHOVER, E.; FINKEL-PEKARSKY, V.; ARNON, J.; KENNEDY, D.; EREBARA, A.; EINARSON, A.; ORNOY, A. **Pregnancy Outcome Following In Utero Exposure to Lithium: A**

Prospective, Comparative, Observational Study. The American journal of psychiatry, v. 171, n. 7, p. 785–794, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.12111402>>;

FERREIRA, C. A. A.; GUIMARÃES, H. A. A.; AZEVEDO, M. A. G.; MENZES, F. G. **Identificação dos potenciais riscos de reações adversas ao carbonato de lítio em um hospital público de Minas Gerais.** REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA DO SUS/MG, v.2, n.1, p. 43-51, 2017. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/coleciona-sus/2014/34402/34402-871.pdf>>;

FINDLING, R. L.; CHANG. **Improving the Diagnosis and Treatment of Pediatric Bipolar Disorder.** The Journal of clinical psychiatry, v. 79, n.2, su17023ah3c, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.4088/JCP.su17023ah3c>>;

FOULSER, P.; ABBASI, Y.; MATHILAKATH, A.; NILFOROOSHAN, R. **Do not treat the numbers: lithium toxicity.** BMJ case reports, 2017, bcr2017220079. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220079>>;

HAYES, J. F.; MARSTON, L.; WALTERS, K. GEDDES, J. R.; KING, M.; OSBORN, D. P. J. **Adverse Renal, Endocrine, Hepatic, and Metabolic Events during Maintenance Mood Stabilizer Treatment for Bipolar Disorder: A Population-Based Cohort Study.** PLOS MED. v 13, n. 8, e1002058, 2016. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002058>>;

INOUE, M.; NAKAI, K.; MITSUIKI, K. **Triamterene in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: a case report.** CEN Case Reports, v. 10, p. 64–68, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s13730-020-00517-2>>;

IZSAK, J.; SETH, H.; ILJIN, M.; THEISS, S.; ÅGREN, H.; FUNA, K.; AIGNER, L.; HANSE, E.; ILLES, S. **Differential acute impact of therapeutically effective and overdose concentrations of lithium on human neuronal single cell and network function.** Translational psychiatry, v. 11, n. 281, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41398-021-01399-3>>;

LALIBERTÉ, V.; YU, C.; REJ, S. **Acute renal and neurotoxicity in older lithium users: How can we manage and prevent these events in patients with late-life mood disorders?.** Journal of psychiatry & neuroscience, v. 40, n. 4, p.29-30, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1503/jpn.140359>>;

LIND, P. A.; SISKIND, D. J.; HICKIE, I. B.; COLODRO-CONDE, L.; CROSS, S.; PARKER, R.; MARTIN, N. G.; MEDLAND, S. E. . **Preliminary results from the Australian Genetics of Bipolar Disorder Study: A nation-wide cohort.** The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, v. 57, n. 11, p. 1428–1442, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/00048674231>>;

LÓPEZ-MUÑOZ F.; SHEN, W. W.; D'OCON, P.; ROMERO, A.; ÁLAMO, C. A. **History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder.** Int J Mol Sci., v. 19, n. 7, p. 2123-2143, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms19072143>>;

MALHI G, Masson M, Bellivier F. **The Science and Practice of Lithium Therapy**. 1st Edition. Springer, 2017.

McKNIGHT, R. F.; VAUVERT, S. J. G. N. M. B.; CHESNEY, E.; AMIT, B. H.; GEDDES, J.; CIPRIANI, A. **Lithium for acute mania**. The Cochrane database of systematic reviews, v. 6, n. 6, CD004048, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004048.pub4>>;

MARTINOTTI G.; PETORRUSO, M; DE BERARDIS, D.; DELL'OSSO B.; DI SCIASCIO G.; FIORILLO A.; SANI, G.; ALBERT, U. **Clinical use of lithium and new retard formulation: results of a survey on italian psychiatrists**. Riv Psichiatr, v. 55, n. 5, p.269-280, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1708/3457.34459>>;

MASIRAN, R.; AZIZ, M. F. A. **Hypertensive bipolar: chronic lithium toxicity in patients taking ACE inhibitor**. BMJ case reports, bcr2017220631, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220631>>;

NI, R. J.; GAO, T. H.; WANG, Y. Y.; TIAN, Y.; WEI, J. X.; ZHAO, L. S.; NI, P. Y.; MA, X. H.; LI, T. **Chronic lithium treatment ameliorates ketamine-induced mania-like behavior via the PI3K-AKT signaling pathway**. Zoological research, v. 43, n. 6, p. 989–1004, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2022.278>>;

SAMPOGNA, G.; JANIRI, D.; ALBERT, U.; CARACI, F.; MARTINOTTI, G.; SERAFINI, G.; TORTORELLA, A.; ZUDDAS, A.; SANI, G.; FIORILLO, A. . **Why lithium should be used in patients with bipolar disorder? A scoping review and an expert opinion paper**. Expert review of neurotherapeutics, v. 22, n.11, p. 923–934, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/14737175.2022.2161895>>;

SONI, S. **Lithium neurotoxicity presenting as dementia with therapeutic serum lithium levels**. BMJ Case Rep, v. 12, e227741, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227741>>;

TAN, H. J.; LIM, K. Y.; RAJAH, R.; NG, C. F.. **Lithium neurotoxicity with electroencephalogram changes**. BMJ case reports, v. 14, n. 11, e246499, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/bcr-2021-246499>>;

UWAI, Y.; NABEKURA, T. **Analysis of adverse drug events in patients with bipolar disorders using the Japanese Adverse Drug Event Report database**. Pharmazie, v. 77, n. 7, p. 255–261, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1691/ph.2022.2386>>;

VALVASSORI, S. S.; DAL-PONT, G. C.; RESENDE, W. R.; VARELA, R. B.; PERTELE, B. R.; GAVA, F. F.; MINA, F. G.; CARARO, J. H.; CARVALHO, A. F.; QUEVEDO, J. **Lithium and Tamoxifen Modulate Behavior and Protein Kinase C Activity in the Animal Model of Mania Induced by Ouabain**. The international journal of neuropsychopharmacology, v. 20, n. 11, p. 877–885, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx049>>;

ZYOD, S. H.; WARING, W. S.; SWEILEH, W. M.; AL-JABI, S. W.
Global Research Trends in Lithium Toxicity from 1913 to 2015: A Bibliometric Analysis. Basic & clinical pharmacology & toxicology, v.121, n. 1, p. 67–73, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/bcpt.12755>>.